



AUSLEGESCHRIFT

1 269 134

Deutsche Kl.: 12 q - 32/01
30 h - 2/36



Nummer: 1 269 134
Aktenzeichen: P 12 69 134.8-42
Anmeldetag: 18. Dezember 1962
Auslegetag: 30. Mai 1968

I

Es ist bereits bekannt (J. Amer. Chem. Soc., 71, 1949, S. 61 und 62), daß Dialkylaminoalkyläther der Benzylphenole durch Reaktion von z. B. Natrium-2-benzylphenolat mit Dialkylaminoalkylhalogeniden in Gegenwart von z. B. siedendem Toluol erhalten werden können. Da die hierfür benötigten Dialkylaminoalkylhalogenide bekanntlich leicht, besonders in Gegenwart von polaren Lösungsmitteln, zur Dimerisation und Polymerisation neigen, muß während ihrer Reaktion mit den Phenolaten die Anwesenheit von Wasser völlig ausgeschlossen werden, da sonst erhebliche Ausbeuteminderungen an basisch substituierten Phenoläthern eintreten.

Es ist ferner bekannt (deutsche Auslegeschrift 1 058 522), basisch substituierte Phenoläther dadurch herzustellen, daß o-substituierte Phenole in einem wasserfreien organischen Lösungsmittel, z. B. Toluol, in Alkaliphenolate übergeführt und diese in Gegenwart von säurebindenden Stoffen mit basisch substituierten Äthylhalogenid-hydrohalogeniden unter Rückfluß umgesetzt werden. Durch Zusatz der wäßrigen Lösung einer mehrbasischen Säure (insbesondere Zitronensäure) kann der gebildete basische Äther dann in das entsprechende Salz übergeführt und als solches isoliert werden.

Ein weiteres Verfahren (Archiv der Pharmazie, 294, 1961, S. 543) verwendet zur Herstellung von z. B. 4-(2-Diäthylamino)-äthoxybenzoesäureäthylester die Reaktion zwischen 4-Hydroxybenzoesäureäthylester und Kaliumcarbonat in Methyläthylketon — unter Zusatz von 1 % Wasser, bezogen auf das Lösungsmittel — mit 2-Diäthylamino-1-chloräthan-hydrochlorid bei 120 bis 125°C.

Sämtliche genannten Verfahren haben den Nachteil, daß sie höhere Temperaturen, brennbare organische Lösungsmittel, lange Reaktionszeiten und verhältnismäßig umständliche Aufarbeitung, also größeren Zeitaufwand erfordern.

Es wurde nun gefunden, daß man Dialkylaminoalkyläther von Phenolen in erheblich einfacherer Weise und mit sehr guten Ausbeuten dadurch herstellen kann, daß man unter bestimmten Bedingungen an Stelle des organischen Lösungsmittels Wasser verwendet. Dies ist besonders überraschend, weil sich die bei der Reaktion als Zwischenprodukte bildenden freien Dialkylaminoalkylchloride, wie bereits oben erwähnt, in polaren Lösungsmitteln, insbesondere in Wasser, äußerst leicht dimerisieren und dadurch der weiteren Umsetzung entziehen. Es war daher keinesfalls vor auszusehen, daß bei den angewandten Reaktionsbedingungen fast ausschließlich Phenolätherbildung eintritt und eine Dimerisierung der basischen Alkylchloride praktisch vermieden wird.

Verfahren zur Herstellung von Dialkylaminoalkyläthern von Phenolen

Anmelder:

VEB Deutsches Hydrierwerk Rodleben,
Rodleben bei Roßlau/Elbe

Als Erfinder benannt:

Dr. Heinz-Joachim Engelbrecht †, Dessau

2

Gegenstand der Erfindung ist daher ein Verfahren zur Herstellung von Dialkylaminoalkyläthern von Phenolen und ihren Salzen durch Kondensation der Alkalisalze von gegebenenfalls durch Benzyl-, Methyl- oder Nitrogruppen in o- oder p-Stellung substituierten Phenolen mit wasserlöslichen Salzen von tertiären Alkylaminoalkylhalogeniden, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man die Umsetzung in Gegenwart von Alkali und Wasser als Lösungsmittel bei Temperaturen unter 60°C, vorzugsweise zwischen 0 und 30°C, vornimmt.

Die hergestellten Verbindungen sind therapeutisch wirksam.

Im einzelnen wird so verfahren, daß man eine wäßrige Lösung von Ätzalkali mit einem Phenol (im Molverhältnis 2:1) versetzt und zu der entstehenden Phenolatlösung unter Rühren eine konzentrierte Lösung von Dialkylaminoalkylchlorid-hydrochlorid in Wasser bei Raumtemperatur — nötigenfalls unter Kühlung — allmählich zutropfen läßt. Infolge der Entstehung von zwei ineinander unlöslichen Phasen trübt sich die Mischung nach einiger Zeit. Man setzt das Rühren bei Raumtemperatur eine Zeitlang fort und kann gegebenenfalls anschließend, zur Vervollständigung der Reaktion, noch langsam auf 50 bis 60°C erhitzen, bis die sich absetzende obere ölige Schicht klar geworden ist und sich gut abtrennen läßt.

Der auf diese Weise entstandene wenig gefärbte basische Phenoläther zeichnet sich infolge der angewandten milden Reaktionsbedingungen durch hohe Reinheit aus, so daß sich eine Destillation erübrigt. Er kann unmittelbar auf übliche Weise in Salze, z. B. das Hydrochlorid, übergeführt werden.

Beispiel 1

43,5 g Ätznatron werden in 250 ccm Wasser gelöst und mit 92 g ($\frac{1}{2}$ Mol) o-Benzylphenol versetzt. Hierzu wird unter Rühren bei 18 bis 22°C eine Lösung von 102 g β -Diäthylaminoäthylchlorid-hydrochlorid in

50 ccm Wasser im Verlauf von 100 Minuten zutropft. Wegen schwacher Wärmeentwicklung ist zeitweise leichte Kühlung erforderlich. Es entsteht nach einiger Zeit eine Trübung infolge der Bildung von zwei ineinander unlöslichen Phasen. Das Rühren wird noch 30 Minuten lang fortgesetzt. Dann erhitzt man langsam — in etwa 30 Minuten — auf 50 bis 60°C und hält bei dieser Temperatur so lange (etwa 30 bis 60 Minuten), bis die obere Schicht klar geworden ist. Nach Abtrennen der wäßrigen Schicht ergeben sich 131,7 g β -Diäthylaminoäthyl-2-benzylphenoläther, entsprechend 93,1% der Theorie. — Zur Gewinnung des Hydrochlorids wird in einem organischen Lösungsmittel gelöst und unter Kühlung mit Chlorwasserstoffgas behandelt. Nach einmaligem Umkristallisieren schmilzt das Hydrochlorid bei 157 bis 158°C (Ausbeute 121,1 g).

Beispiel 2

17 g β -Dimethylaminoäthylchlorid-hydrochlorid, gelöst in 8 ccm Wasser, werden innerhalb 40 Minuten zu einer Lösung von 18,4 g o-Benzylphenol und 8,7 g Ätznatron in 50 ccm Wasser unter Rühren bei 5 bis 6°C getropft. Nach weiteren 30 Minuten wird langsam angeheizt und bei etwa 50°C etwa 30 Minuten nachgerührt. Nach dem Kühlen wird die ölige Schicht abgetrennt, wobei sich 15,5 g β -Dimethylaminoäthyl-2-benzylphenoläther ergeben. Die Base kann, in Äther gelöst, mittels ätherischer Salzsäure unter Eiskühlung in das Hydrochlorid (Schmelzpunkt 118 bis 119°C, aus Methylpropylketon umkristallisiert) übergeführt werden.

Beispiel 3

Zu einer Lösung von 9,4 g Phenol und 8,7 g Ätznatron in 50 ccm Wasser wird unter Rühren bei 18 bis 20°C eine Lösung aus 20,4 g Diäthylaminoäthylchlorid-hydrochlorid in 10 ccm Wasser innerhalb 55 Minuten getropft. Anschließend wird noch 40 Minuten nachgerührt und die helle Ölschicht im Scheidetrichter

abgetrennt. Es ergeben sich 16,1 g β -Diäthylaminoäthyl-phenoläther (Kp.₁₅ 127 bis 130°C), entsprechend 83,4% der Theorie.

Durch Behandlung von 5 g dieser Base, gelöst in 30 ccm Äther, mit ätherischer Salzsäure unter Eiskühlung werden 5,8 g Hydrochlorid erhalten; Schmelzpunkt 135 bis 136°C.

Beispiel 4

Analog Beispiel 3 werden aus 10,8 g p-Kresol bei 10 bis 15°C 17,8 g (86% der Theorie) β -Diäthylaminoäthyl-p-kresoläther (Kp._{0,3} 93 bis 95°C) erhalten. Das Hydrochlorid der Base wird entsprechend Beispiel 2 hergestellt. Ausbeute 91% der Theorie. Schmelzpunkt 106 bis 107,5°C.

Beispiel 5

Analog Beispiel 3 erhält man aus 13,9 g p-Nitrophenol bei 20 bis 23°C 17 g β -Diäthylaminoäthyl-p-nitrophenoläther (71,4% der Theorie), dessen Hydrochlorid, aus Aceton umkristallisiert, bei 164 bis 165°C schmilzt.

Patentanspruch:

Verfahren zur Herstellung von Dialkylaminoalkyläthern von Phenolen und ihren Salzen durch Kondensation der Alkalisalze von gegebenenfalls durch Benzyl-, Methyl- oder Nitrogruppen in o- oder p-Stellung substituierten Phenolen mit wasserlöslichen Salzen von tertiären Alkylaminoalkylhalogeniden, dadurch gekennzeichnet, daß man die Umsetzung in Gegenwart von Alkali und Wasser als Lösungsmittel bei Temperaturen unter 60°C, vorzugsweise zwischen 0 und 30°C, vornimmt.

In Betracht gezogene Druckschriften:
Deutsche Auslegeschrift Nr. 1 058 522;
J. Amer. Chem. Soc., 71, 1949, S. 61 und 62;
Archiv der Pharmazie, 294, 1961, S. 543.